

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

1021

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Joël ABBOU

Né le 12 Janvier 1930 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'ANEMIE HEMOLYTIQUE

PAR AUTO-ANTICORPS CHEZ L'ENFANT

Président : M. Maurice LAMY, Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Joël ABBOU

Né le 12 Janvier 1930 à ALGER (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE

PAR AUTO-ANTICORPS CHEZ L'ENFANT

Président : M. Maurice LAMY, Professeur.



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutailis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale.	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DEGOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LAComme (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie.	GIROUD (A.)
» (Prof: à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie.	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	JOANNON (P.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)	GALLIARD (H.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BRUMPT (L. O.)	BRUMPT (L. O.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	COUVELAIRE (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutiques générales	BOUDIN (G.)	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)	CHEYMOL (J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)	BINET (L.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)	BARGETON (D.)
» (Prof ^r à titre personnel)	PARROT (J.)	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)	DOGNON (A.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL (G.) COUINAUD (G.) OLIVIER (G.)	Ophtalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie	CHABAUD (A.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONDSKI (J.), m. conf.		{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie chirurgicale	{
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)		{
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHT (G.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (O.) LÉSOBRE (R.) MAGREZ (O.) NICK (J.) PEQUIGNOT (L.), pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFFROMM (R.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	{ JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	{ MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	{ MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	{ POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	{ ROSSIER (A.)		
	{ BOISSIER (J.)	Stomatologie	{ CERNÉA (P.)
Physiologie	{ LECHAT (P.)		{ CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
	{ DEJOURS (P.)		{ GRELLET (M.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.), m. conf.	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	{ pr. s. ch.		{ LAMOTTE (M.)
	{ KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	{ ABOULKER (P.)		{ MAYER (M.)
	{ ANELINE (A.), pr. s. ch.		{ RAVINA (J.)
	{ HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique .	{ DESVIGNES (P.)
	{ OLIVIER (G.)		{ OFFRET (G.)
	{ PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	{ POILLEUX (F.)	logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	{ ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et pué-	
	{ VERNE (J.-M.)	riculture	LAPLANE (R.)
	{ DOMART (A.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	{ PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	{ RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère,

En témoignage de tendre et profonde
reconnaissance.

A mon Père,

Avec tout mon respect.

A mes frères Richard et Guy

A toute ma famille

Avec ma tendresse

A mes Amis, proches et lointains,

cette thèse est dédiée.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse ,
Monsieur le Professeur M. LAMY
Professeur de Clinique Génétique Médicale,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J. FREZAL,
Professeur Agrégé

qui a bien voulu nous honorer de sa confiance et de sa bienveillance, nous inspirer ce travail et nous en permettre la réalisation.

Qu'il trouve ici l'expression de notre attachement et de notre respectueuse reconnaissance.

A mes Maitres de la Faculté de Médecine de Paris,

Hommages respectueux.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

INTRODUCTION

Des travaux de DAMESHEK (1938), de COOMBS (1945), de COOMBS, MOURANT et RACE (1945-1947), de DOOD, LOUTIT et MOLLISSON (1948), est née la notion d'anémie hémolytique acquise par un processus immunologique faisant intervenir une auto-immunisation de l'organisme sans introduction dans cet organisme d'aucun matériel anti génique.

L'antigène est porté par ses propres hématies, et les anticorps résultant de cette immunisation peuvent être fixés sur les globules où on les met en évidence par les tests directs, ou libres dans le sérum où on les met en évidence par des tests indirects.

Véritable maladie par auto-agression, sans étiologie précise dans la majorité des cas observés, elle peut parfois accompagner un certain nombre d'affections cliniquement, biologiquement et anatomiquement décelables.

Evoluant sur le mode suraigu, aigu ou chronique, elle peut se compliquer au cours de son évolution et pose des problèmes thérapeutiques et pronostiques, comme le soulignent les travaux de DACIE (Angleterre), de DAUSSET, DREYFUS, EYQUEM (France), FORMAGGIO (Italie), VAN LONGHEM (Hollande) et les rapports des Congrès de Montreux, Cambridge, Amsterdam (1953), Paris (1954) et ceux de LEMAIRE et DEBRAY, OLMER et Coll., VAN LONGHEM et Coll. au Congrès d'Alger de 1955.

Il nous a semblé qu'à propos d'une observation de la maladie survenue chez une enfant de treize ans , un exposé des discussions qu'elle soulève présentait un réel intérêt.

oOo

O B S E R V A T I O N

L'enfant Viviane ROS. . . , née le 3 mai 1948, a été hospitalisée dans la Clinique de Génétique Médicale du Professeur Maurice LAMY, le 15 novembre 1960, à l'âge de douze ans et demi.

= La grossesse gémellaire n'a été marquée d'aucun incident. Viviane est née un mois avant terme. L'accouchement a été normal, elle a crié immédiatement. Son poids à la naissance était de 2. 200 grammes ; celui de son jumeau, Gérard était de 2. 600 grammes.

Son ictère physiologique a été intense et a duré 15 jours.

Son développement psychomoteur et staturo-pondéral a été normal. Elle a été vaccinée contre la variole et diphtérie - tétanos.

Elle a eu une pneumonie en 1953 : varicelle, rubéole et oreillons, rougeole en 1959.

Les parents sont bien portants et non consanguins. Ils sont âgés de 46 ans et 37 ans à la date de l'hospitalisation de leur enfant en Novembre 1960.

Outre son jumeau, Viviane a une soeur âgée de 14 ans et deux frères âgés de 10 et 6 ans qui sont en bonne santé.

= La date exacte du début de sa maladie est imprécise : c'est à l'occasion d'une morsure sérieuse par un

chien, le 15 mars 1960, que, lors de son hospitalisation à l'Hôpital de Montmorency, on a découvert une anémie à 3.000.000 de globules rouges par mm³, un teint sub-ictérique et une bilirubinémie à 10 mg o/oo.

= A sa sortie de l'hôpital après traitement de la plaie, l'ictère persiste sans atteinte de l'état général et ne préoccupe guère l'entourage. Cependant, un hémogramme montre la persistance de l'anémie : 2.700.000 globules rouges en Juillet 1960.

A cette date, on note une anorexie, une asthénie, quelques vomissements, une légère fébricule. Un traitement antibiotique est prescrit et en quelques jours les signes s'amendent, sauf l'ictère qui persiste discret et motive un séjour de deux mois en maison de repos, du 6 septembre au 6 novembre 1960. A cette date, le nombre des globules rouges est à 3.000.000 par mm³, l'ictère plus marqué, et l'enfant est alors hospitalisé.

= A l'entrée dans le service, le 15 novembre 1960, l'enfant, âgée de 12 ans et demi, pèse 39 kg et mesure 142 cm. Sa température est à 37°5.

Il existe un ictère net, jaune mat des téguments, et les conjonctives sont très jaunes. L'état général reste bien conservé. Le foie est de volume normal ; on palpe facilement le pôle inférieur de la rate lors de l'inspiration.

Le reste de l'examen est normal. Il n'y a pas de prurit, ni bradycardie ; les selles sont normalement colorées, les urines très foncées, riches en urobiline, sans pigments ni sels biliaires.

= L'hémogramme du 16 novembre 1960 montre :

2.800.000 globules rouges,
pas de microsphérocytose,
une réticulocytose à 15%

6.600 globules blancs dont 33% de polynucléaires neutrophiles, 6% de polynucléaires éosinophiles et 57% de lymphocytes.

et surtout une agglutination anormale des hématies à la température du laboratoire.

La bilirubinémie est à 26 mg o/oo à prédominance libre.

La résistance globulaire est normale.

L'examen de la moelle osseuse montre 52% d'érythroblastes.

= L'existence de signes d'hémolyse et de signes de régénération sanguine permettrait d'affirmer le diagnostic d'anémie hémolytique dont le caractère chronique était évident, puisque l'ictère évoluait depuis au moins huit mois.

= L'auto-agglutination des hématies orientait d'emblée vers une anémie hémolytique acquise à auto-anticorps : en effet, l'étude immuno-hématologique du 18 novembre 1960 montrait : un test de Coombs direct positif au I/320, une agglutination à 37° en milieu albumineux des hématies étrangères traitées par un enzyme positive, des agglutinines froides complètes au taux de 1/16 et l'absence d'hémolysine, d'anticorps, anti-leucocytes et anti-plaquettes. Il s'agissait donc d'une anémie hémolytique acquise qui semblait être à auto-anticorps chauds malgré la présence d'une faible agglutinine froide.

La recherche d'une étiologie devait s'avérer négative. Aucune affection virale n'a pu être mise en évidence. La recherche des cellules de Hargraves et la recherche des anticorps anti-acide désoxyribonucléique et anti-leucocytaires a été négative. Le diagramme immuno-électrophorétique était normal en dehors d'une élévation modérée des globulines. La moelle était normale en dehors de l'augmentation du taux des érythroblastes.

Le 22 novembre , Viviane est mise à 70 mg de Cortancyl, soit 2 mg/kg. Son action est remarquable et le nombre des globules rouges est rapidement remonté :

3. 600. 000/mm³ le 25. 11. 60

4. 000. 000/mm³ le 30. 11. 60

4. 500. 000/mm³ le 3. 12. 60

Les doses sont alors progressivement réduites.

Le 12. 12. 60, avec 25 mg de Cortancyl, les globules rouges se maintiennent à 4. 400. 000 /mm³.

Aucune transfusion n'a été nécessaire.

L'enfant quitte alors le service avec une dose de Cortancyl de 20 mg par jour.

L'étude immuno-hématologique montrait, à cette date : un test de Coombs direct faiblement positif ; il n'y avait plus d'auto-agglutinations des hématies à 37°, mais la recherche des agglutinines froides complètes et incomplètes restait positive.

Par la suite, la dose de Cortancyl a été progressivement diminuée (10 mg/jour) , sans que l'anémie réapparaisse. Le 2 février 1961, l'hémogramme montrait:

4. 500. 000 globules rouges,

pas de réticulocytose,

8. 200 globules blancs, dont 48% de polynucléaires neutrophiles, 4% de polynucléaires éosinophiles et 56% de lymphocytes.

L'examen clinique est normal, mis à part un faciès un peu bouffi, en liaison avec le traitement sté-

roidien prolongé, et conduisant aux prescriptions hygiéno-diététiques d'usage. Mais, à cette date, le test de Coombs direct reste faiblement positif, avec persistance d'agglutinations froides incomplètes, et la corticothérapie est maintenue.

Depuis, l'enfant est suivie à la consultation externe. Son amélioration s'est poursuivie régulièrement et devant la régression de l'ictère, de la splénomégalie et des signes biologiques, le traitement par le Cortancyl a été momentanément suspendu. Toutefois, l'amorce d'une récurrence de l'anémie a conduit à la reprise de l'hormonothérapie à faible dose. Il est à noter qu'en dépit de l'amélioration clinique, les épreuves sérologiques demeurent perturbées.

Conclusion :

Il s'agit donc d'une anémie hémolytique avec ictère modéré, hospitalisée le 15 novembre 1960. L'affection a été découverte en mars 1960, mais existait vraisemblablement auparavant. L'examen était normal, hormis une splénomégalie discrète qui a régressé sous traitement. L'examen immuno-hématologique a révélé l'existence d'auto-anticorps chauds et d'une faible agglutinine froide. L'enquête étiologique a été négative. Le traitement par le Cortancyl (70 mg/24 h. au début, ramené à 20 mg en 20 jours) a permis la remontée des globules rouges de 2.900.000/mm³ à 4.700.000/mm³ à la sortie de la malade, le 11 décembre 1960.

Au cours de sa surveillance clinique et biologique en consultation externe, l'arrêt de l'hormonothérapie a entraîné l'amorce d'une récurrence à nouveau jugulée par la reprise du traitement.

DISCUSSION

En présence d'un syndrome hémolytique associant des signes témoignant de la destruction exagérée des globules rouges (anémie et ictère) et des signes réactionnels (réticulocytose sanguine, érythroblastose médullaire élevées, splénomégalie), le premier réflexe est de le rattacher :

- soit à un facteur de fragilité globulaire anormale,
- soit à une agression des globules rouges primitivement normaux.

I - Dans le cadre des ANEMIES HEMOLYTIQUES :

A - Un certain nombre d'arguments permettaient de classer notre observation en dehors d'un trouble intrinsèque du globule rouge.

1 - L'absence de notion familiale était un élément capital pour éliminer :

a - l'ictère hémolytique familial congénital ou maladie de Minkowski-Chauffard :

- Découverte en général entre six et dix ans chez un enfant qui est pâle, ictérique et ne grandit pas bien,

- C'est une maladie génétique dominante qui associe au syndrome clinique d'ictère, de pâleur et de splénomégalie, des signes biologiques très caractéristiques :

- . présence de globules rouges anormaux , les microsphérocytes, qui restent l'expression directe de la malformation génotypique des hématies ;

- . chute de la résistance globulaire aux solutions hypotoniques et hémolyse précoce à 0,6 %.

- L'enquête familiale permet d'affirmer le diagnostic en découvrant , chez les collatéraux ou les ascendants, une forme manifeste de la maladie ou une forme monosymptomatique réduite à l'anémie ou à un léger ictère.

b - Les poussées anémiques avec ou sans ictère au cours de l'élliptocytose familiale, dystrophie rare, en général bien tolérée et non anémisante, ne pouvaient être évoquées, d'autant que la forme en éllipse, voire en bacille, des globules rouges, n'était pas retrouvée.

2 - L'étude de la résistance globulaire de notre petite malade s'est montrée strictement normale. Les globules rouges ne présentaient pas de déformations évocatrices d'une hémoglobinoïse peu probable en raison de l'origine de notre malade.

L'électrophorèse a confirmé qu'il ne s'agissait pas d'une hémoglobinoïse.

B - Il fallait donc se tourner vers un syndrome hémolytique lié à l'agression des globules rouges primitivement normaux, à un trouble par un facteur extrinsèque au globule.

1 - Dans le cadre de ces agression extrinsèques, l'interrogatoire ainsi que le tableau clinique n'apportent aucun argument en faveur d'un ictère toxique ou infectieux.

2 - L'agression immunologique vers laquelle on s'est trouvé d'emblée orienté devant une agglutination anormale des hématies à la température du laboratoire demeurerait la seule vraisemblable.

II - OU SE CLASSE-T-ELLE dans le cadre des ANEMIES HEMOLYTIQUES PAR AUTO-ANTICORPS ?

1 - Parmi les formes évolutives :

- La forme suraiguë avec hémolyse importante, état de choc, hémorragies, doublée de signes rénaux surtout redoutables, n'était pas en cause.

- La forme aiguë, dite de LEDERER-BRILL, avec son début brutal, son syndrome fébrile lié à une déglobulisation importante, impressionnante, avec signes nerveux et digestifs, hémoglobinurie et leucocytose, pouvait être également éliminée.

- Evoluant depuis huit mois, elle entrait dans le cadre des formes chroniques où les poussées successives peuvent s'étager sur des années.

2 - Elle n'était pas symptomatique d'une affection cliniquement, biologiquement et anatomiquement décelable :

- les proliférations malignes ou non du tissu lymphoïde ou réticulo-endothélial :
 - . leucémie lymphoïde chronique,
 - . lymphosarcome, réticulosarcome ou plasmocytosarcome splénique,
 - . leucémie myéloïde ou leucose aiguë,

- . voire mononucléose infectieuse, sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann,
- . ou maladie de Hodgkin,

doivent faire l'objet d'une recherche systématique en présence d'une anémie hémolytique par auto-anticorps. Cette recherche s'est avérée négative dans notre cas.

- les tumeurs viscérales bénignes ou malignes ;
- les maladies du collagène : lupus érythémateux, péri-artérite noueuse ;
- la polyarthrite chronique évolutive ;
- une réctocolite grave ;
- une affection hépatique (cirrhose hémolytique) ;
- une affection virale ;

également recherchées , n'ont pas été retrouvées.

Notre observation entraine donc dans le cadre d'une anémie hémolytique par auto-anticorps idiopathiques.

3 - Parmi les formes biologiques :

- celles avec hémolysines n'étaient pas en cause ;
- les formes associées à anticorps anti-leucocytaires ou anti-thrombocytaires pouvaient être éliminées.

III - UNE MISE AU POINT des données concernant les anémies hémolytiques à auto-anticorps permet de mieux situer cette observation :

1 - D'après les statistiques anglaises de DACIE (131 cas) et française de DAUSSET (128 cas), 80% des anémies hémolytiques acquises sont à auto-anticorps chauds :

Encore faut-il distinguer, parmi les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds, deux catégories : les formes idiopathiques et les formes symptomatiques :

a - Les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds idiopathiques représentent la forme la plus fréquente (75% en moyenne).

- Elle survient à tous les âges de la vie avec une augmentation de fréquence entre 10 et 30 ans et 50 et 60 ans,

- avec une certaine prédominance chez la femme : 53 cas contre 40, selon les statistiques de DACIE (56% en moyenne).

- Cliniquement :

- . l'ictère est généralisé ou n'atteint que les conjonctives, mais en règle il est intense ;
- . la splénomégalie est modérée ;
- . il existe exceptionnellement une hémoglobinurie et on n'observe pas de phénomène de Raynaud.

- Au point de vue hématologique : on note une anémie macrocytaire, normochrome avec hyperleucocytose à polynucléose pendant les périodes aiguës, parfois une thrombopénie.

- Sérologiquement : les tests globulaires sont plus fréquemment positifs que les tests sériques et le demeurent plus longtemps. On trouve des auto-agglutinines chaudes incomplètes et pas d'hémolysines.

- Le traitement consiste en :

- . des transfusions données habituellement au début de la maladie,
- . surtout la corticothérapie, dont l'action spectaculaire double le pourcentage de guérison (de 37,5% à 70% selon DAUSSET).
- . par contre, la splénectomie précoce ou tardive n'a aucun effet à long terme, mais reste susceptible d'apporter une amélioration clinique (dans 58% des 128 cas étudiés par DAUSSET).

Il faut surtout retenir l'efficacité du traitement hormonal qui accélère la guérison dans les cas favorables et permet la survie dans les cas défavorables : surtout, permet d'atteindre, parfois au bout de plusieurs années, une désensibilisation salvatrice.

- Mais le pronostic reste encore réservé : sur 54% de guérison en 13 mois, 46% sont morts en 16 mois dans l'étude de DAUSSET, qui note par ailleurs que, sur 83 cas, 23 sont morts, dont l'un après 11 ans d'évolution, 27 ont guéri et 30 ont une évolution chronique. La leucopénie, le taux bas des réticulocytes, le purpura thrombocytopénique associé et la persistance d'un test de Coombs indirect positif semblent des arguments de mauvais pronostic.

b - Les anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds symptomatiques sont moins fréquentes (20% en moyenne).

Leur fréquence plus élevée, entre 50 et 70 ans, reste en accord avec celle des affections malignes qu'elle peut accompagner du système lymphatique ou réticulo-endothélial. Compte tenu de la symptomatologie initiale, elles s'apparentent aux anémies hémolytiques par auto-anticorps chauds idiopathiques.

2 - Les anémies hémolytiques à auto-anticorps froids sont beaucoup moins fréquentes (20% des cas en moyenne) et rares chez l'enfant : un seul cas noté chez un enfant de 8 ans par DAUSSET.

a - La plupart (45%) sont idiopathiques : caractérisées par une anémie le plus souvent moins intense que dans les formes précédentes, l'absence de leucopénie, la rareté d'une splénomégalie, mais par contre la possibilité d'une hémoglobinurie ou d'un syndrome de Raynaud parfois déclenchés par l'exposition au froid.

Sérologiquement, des auto-anticorps froids peuvent être mis en évidence, agglutinines froides complètes dont les titres vont de 1/128 à 1/32.000. Chez un malade donné, le titre paraît stable. Le test de Coombs direct est positif.

Au point de vue thérapeutique, la corticothérapie a une action moins frappante que dans les formes précédentes ; la splénectomie est sans effet.

Mais le pronostic est en règle signé par une évolution chronique bien tolérée où persistent les signes sérologiques.

b - 30% d'entre elles accompagnent une affection maligne du même type que dans le cas des formes à auto-anticorps chauds.

c - 25% enfin sont secondaires à une affection virale ou présumée telle. Dans ce cas, on observe un épisode hémolytique aigu, un taux très élevé d'agglutinines froides complètes (de 1/500 à 1/250.000) et une guérison complète en 1 à 6 mois.

Notre malade est difficile à classer. Les caractères cliniques, hématologiques et sérologiques de son anémie hémolytique rentrent malaisément dans les différents cadres qui viennent d'être schématisés, car, à côté d'auto-

anticorps chauds, s'ajoutait un titre faible d'auto-anticorps froids.

Faut-il penser que la distinction entre anémies hémolytiques à auto-anticorps chauds et froids ne rend pas compte de la totalité des faits observés ? Et les cadres ainsi créés trop schématiques ?

Selon les indications du Docteur MALASSENET du Centre de Transfusion sanguine, on a actuellement tendance à distinguer plutôt deux catégories :

- les formes avec auto-anticorps incomplets, comportant les auto-anticorps chauds et les auto-anticorps froids incomplets. Ces formes seraient nettement améliorées par la corticothérapie, avec une dose seuil efficace variable suivant les malades.
- les formes à auto-anticorps complets, avec agglutinines froides complètes, peu sensibles à cette thérapeutique, à évolution chronique et aggravation nette sous l'influence de l'exposition au froid par hémolyse intra-vasculaire.

L'existence d'un titre faible d'auto-anticorps froids pourrait s'expliquer, dans notre cas, par le fait que nous n'avons vu l'enfant que tardivement, alors qu'une réparation spontanée de l'anémie était déjà en cours.

IV - LES PROBLEMES SOULEVES PAR LE TRAITEMENT permettent d'en faire une étude récapitulative.

Les transfusions, l'hormonothérapie, parfois la splénectomie, doivent successivement être envisagées.

1 - Dans les cas où l'anémie est sévère, on doit faire appel aux transfusions, soit de globules rouges lavés dans une solution saline (RAVINA et MALLARME), soit de globules rouges en suspension concentrée (DACIE). On ne doit utiliser cette thérapeutique palliative que dans

les cas où l'anémie est sévère. Pour notre malade, les transfusions ne furent pas nécessaires.

2 - L'hormonothérapie a pris une place prépondérante depuis son emploi pour la première fois en 1950 par DAMESHEK. La cortisone et l'ACTH inhibent la formation des anticorps dans le tissu réticulo-endothélial en altérant le métabolisme des cellules réticulaires. L'hormonothérapie "intensive, adéquate et prolongée" (DAMESHEK) a une action efficace tant sur le plan clinique que sur le plan biologique.

- Cliniquement : l'état général s'améliore ; l'asthénie, l'anorexie disparaissent avec l'apparition d'une reprise de poids ;

l'anémie s'atténue ainsi que l'ictère, pendant que les urines s'éclaircissent ;

la rate et le foie diminuent de volume.

- L'étude hématologique montre que les globules rouges augmentent, les réticulocytes et érythroblastes diminuent, la réaction érythroblastique médullaire diminue, alors que la bilirubinémie indirecte devient normale.

- Biologiquement, le test de Coombs se négative rapidement. La persistance de sa négativité a pu être observée, mais il peut redevenir positif après une période de rémission plus ou moins longue (12 négativations sur 50 observations étudiées selon LEJEUNE).

L'inhibition de la synthèse des anticorps sériques a lieu tant que dure l'hormonothérapie. LEJEUNE insiste sur la fréquence des rechutes après l'arrêt du traitement : "Sur 40 bons résultats immédiats de la cortisone et de l'ACTH récoltés dans la littérature, nous notons 17 rechutes mentionnées, et ce chiffre correspondant à des délais très courts d'observation est certainement inférieur à la réalité".

Dans notre cas, l'emploi de l'hormonothérapie a apporté une certaine amélioration. Cette amélioration persistera-t-elle ? Dans le cas contraire, faut-il persévérer dans son emploi ? Il est vraisemblable qu'il faille obéir à une prescription prolongée du traitement stéroïdien avant d'envisager une autre thérapeutique.

3 - En effet, la splénectomie ne doit être tentée qu'après un an au minimum de traitement prolongé sans succès pour abaisser le taux des anti-corps et favoriser la reglobulisation. 50% de succès ont été signalés au Congrès d'Alger. En cas d'échec immédiat de la splénectomie, un traitement hormonal doit être envisagé, car, dans 50% des cas, il peut apporter sinon une guérison encore possible, du moins une amélioration.

V - LE PRONOSTIC DES ICTERES HEMOLYTIQUES acquis par auto-anticorps reste incertain

1 - Dans le cas des formes symptomatiques, le traitement de l'hémopathie grave ou de la tumeur maligne peut conduire à une amélioration rapide, voire complète, de l'anémie hémolytique, à condition que l'hémopathie soit sensible à une thérapeutique rapidement efficace ou que la tumeur soit bénigne et aisément extirpable.

2 - Sur 54 cas étudiés par DAUSSET, l'évolution observée pendant une durée de quatre ans a permis d'envisager trois éventualités évolutives possibles dans le cas des anémies hémolytiques idiopathiques à auto-anticorps chauds :

- dans 1/3 des cas (34,3%), la guérison complète clinique et biologique a été obtenue ;

- dans 1/3 des cas (28,5%), le passage à la chronicité est observé avec une guérison clinique mais

non biologique ;

- enfin , dans 30% des cas, l'évolution est faible malgré l'emploi du traitement stéroïdien.

oOo

C O N C L U S I O N

L'observation d'une anémie hémolytique acquise chez une enfant de 13 ans nous a permis de revoir le problème des anémies hémolytiques dont on distingue des variétés chaudes, idiopathiques et symptomatiques, et froides. En fait, il serait préférable de distinguer deux catégories : les formes à auto-anticorps incomplets, et les formes à auto-anticorps complets. Dans le premier cas, la corticothérapie serait nettement efficace, d'autant plus que les doses d'attaque ont été élevées. La posologie dégressive selon les modalités évolutives permet souvent de voir s'affirmer la régression des signes cliniques et biologiques.

Quant au pronostic des formes symptomatiques, il dépend de celui des affections auxquelles elles se trouvent attachées. Cependant, notre observation montre que le passage à la chronicité est toujours à craindre, ainsi qu'une évolution parfois fatale, même à long terme.

Vu, le Président de Thèse: Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. M. LAMY

Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE : Problèmes posés par une anémie hémolytique acquise et récidivante chez un nourrisson" 1956, 13, 2.
- CABANES Jean : "Contribution à l'étude des anémies hémolytiques constitutionnelles sans microsphérocytes". Thèse Paris , 1956.
- CAZAL P. : "Introduction à l'étude des anémies hémolytiques par auto-anticorps". Montpellier Médical 1956, 99ème ann. , 3ème série.
- DACIE J. V. : "The haemolytic Anemias congenital and acquired". London, 1960, J. A. Churchill Ltd.
- DAMESHEK W. : "Acquired haemolytic anemia". III° Intern. Haem. Congress. , Montreux, 14-17, IX 1949.
- DAUSSET J. : "Immuno-hématologie biologique et clinique". I vol. , Flammarion.
- DAUSSET J. et COLOMBANI J. : "The serology and the prognosis of 128 cases of auto-immune hemolytic anemia". Blood, Dec. 1959, Vol. XIV, n° 12.
- DAUSSET J. et MALINVAUD : "Les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps. Evolution. Pronostic et traitement d'après l'étude de 54 cas" Sem. Hôp. Paris, 30, 3130, 1954.

II

- DREYFUS B. , DAUSSET J. et VIDAL G. : "Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps". Rev. d'Hémat. 6, 348, 369, 1951.
- DUCOS P. : " Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez le jeune enfant". Thèse Bordeaux , 1956.
- FAUCHER G. : "Contribution à l'étude de l'anémie hémolytique par auto-anticorps". Thèse , Bordeaux 1959.
- GUIMBRETIERE J. : "Contribution à l'étude des anémies hémolytiques avec auto-anticorps. Etude statistique de l'évolution et de la sérologie". Thèse Paris 1956.
- LAMY M. : "La maladie hémolytique". Sem. Hôp. Paris 15, I, 39.
- LEDERER J. : " Les anémies hémolytiques". Rev. Praticien, 3, 14, 53.
- LEJEUNE E. : "Le syndrome hémolytique acquis". Thèse Lyon, 1954.
- MICHON P. et LARCAN A. : "Ictère hémolytique par auto-anticorps." Rev. Praticien , 1958, n° 1.
- TEYSSEIRE K. : "Les anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps". Thèse Marseille, 1952.
- WEINER A.S. , SAMWICK A.A. , MORRISSON M. et LOEWE L. : "Acquired hemolytic anemia". Am. J. Clin. Path. 22, 301-312, 1952.



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90